Aus dem Pathologischen Institut des städt. Krankenhauses
Mainz a. Rhein
Prosektor: Obermedizinalrat Dr. med. habil. Heinrich Müller

Kalkmetastase und Kalkgicht

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt Anfang Februar 1938

von

August Schlegel
aus Mainz a. Rhein

Göttingen 1938

Buchdruckerei Martin Saß & Co.

Dekan: Prof. Dr. Walther Krantz

Berichterstatter: Prof. Dr. Georg B. Gruber

Tag der mündlichen Prüfung: 6. Mai 1938

Über die Begriffsbestimmung und Umgrenzung der Krankheitsbilder Kalkmetastasen, Kalkgicht, Calcinosis circumscripta und Calcinosis universalis herrscht im Schrifttum eine große Verwirrung. Sie ist zum Teil dadurch entstanden, daß offenbar nicht zusammengehörige Formen der Kalkablagerungen in gleicher Weise als allgemeine Störungen des Kalkstoffwechsels angesehen und aus diesem Grunde von verschiedenen Untersuchern ohne eine Verständigung über die Namensgebung als „Kalkgicht" bezeichnet wurden. Dabei sollen die überaus häufigen, sicher rein örtlich bedingten dystrophischen Kalkablagerungen in abgestorbene oder infolge Störung der Blutversorgung oder des Stoffwechsels geschädigte Gewebe außer Betracht bleiben.

Wir gehen aus von dem Begriff der Kalkmetastase, der im Jahre 1855 von Virchow aufgestellt wurde. Man versteht darunter eine Aufnahme des bei zerstörenden Knochenerkrankungen (Osteomalacie, Geschwulstmetastase, chronische Knocheneiterung) frei werdenden Kalkes ins Blut und seine Ablagerung in Lungen, Magenschleimhaut, Nieren, Herzmuskel und Gefäßwände. In den ersten Beobachtungen schien eine ursächliche Bedeutung einer gleichzeitigen Nierenerkrankung zuzukommen. Mit gutem Grund erklärte man darum diese Kalkmetastasen durch das Zusammentreffen von zwei ursächlichen Bedingungen, nämlich Kalkabbau durch Knochenerkrankung und Nierenerkrankung. Die weiteren Beobachtungen lehrten aber, daß bei gleichartigen Verkalkungen nicht nur eine einzelne, sondern gleichzeitig beide genannten „ursächlichen" Bedingungen fehlen können. Damit entfiel die Berechtigung, dem Kalkabbau durch zerstörende Knochenerkrankung und der Nierenerkrankung eine wesentliche ursächliche Bedeutung für die Entstehung der systematisierten Verkalkungen zuzubilligen. Das Besondere dieser Gruppe von Verkalkungen sah

M. B. Schmidt darin, daß „infolge einer Veränderung des Kalkstoffwechsels eine Abscheidung der Kalksalze in gewissen, gesunden, physiologisch dafür disponierten Organen stattfindet". „Um die Ähnlichkeit des Vorganges mit den Uratabscheidungen bei der echten Harnsäuregicht auszudrücken", schlug M. B. Schmidt für diese Gruppe von Verkalkungen den Namen Kalkgicht vor.

Während die genannten Verkalkungen gesunde innere Organe betreffen, handelt es sich bei den folgenden beiden Gruppen um Kalkablagerungen in der Haut, in der Umgebung der Ansatzstellen von Sehnen und Fascien, unter Umständen mit Umscheidung von Muskelbeugen und Nerven. Die Verkalkungen betreffen im wesentlichen das Zwischenbindegewebe. Nach Ausbreitung und klinischem Verlauf unterscheidet man die Calcinosis circumscripta und die Calcinosis universalis. In beiden Fällen handelt es sich um mehrfache Ablagerungen (Calcinosis), die bei der umschriebenen Form (Calcinosis circumscripta) die oberen Extremitäten und hier wieder die Finger bevorzugt. Befallen sind vorwiegend Frauen des mittleren und höheren Alters. Wegen der äußerlichen Ähnlichkeit der Ablagerungen mit den Gichtknoten bezeichnete Minkowski bereits 1909 die Erkrankung bei einer von ihm vorgestellten 65jährigen Frau als „Kalkgicht". Die Calcinosis circumscripta gilt im allgemeinen als eine klinisch harmlose, niemals das Leben bedrohende Erkrankung, die schlimmstenfalls zu Gelenkversteifungen führen kann.

Demgegenüber stellt die Calcinosis universalis eine überaus schwere Erkrankung dar, die mit Siechtum und Tod enden kann. Sie befällt Jugendliche ohne Bevorzugung des weiblichen Geschlechts. Die ausgedehnten, fortschreitenden, oft plattenartigen Verkalkungen können Sehnen, Fascien, Muskeln und Nerven panzerförmig umscheiden. Dabei bestehen gelegentlich schmerzhafte, mit Fieber verbundene Gelenkschwellungen. Allgemeine Versteifungen, Nekrosen in der Umgebung der Kalkherde und Fisteln zwingen die Kranken ins Bett.

Die Annahme einer Stoffwechselstörung erscheint auch bei diesen beiden Formen der Calcinosis durchaus berechtigt. Es liegt also kein Grund vor, unter Hinweis auf eine solche Stoffwechsel-

störung für die Calcinosis circumscripta den Namen „Kalkgicht" zu belassen, dagegen für die anderen abzulehnen.

Aus der folgenden Besprechung wird sich ergeben, daß die Annahme einer allgemeinen Stoffwechselstörung auch bei der Kalkmetastase durchaus zu Recht besteht. Die histologische Untersuchung der betroffenen Organe in einer eigenen Beobachtung wird dabei die Sonderstellung gegenüber den dystrophischen Verkalkungen begründen.

Der Kalkstoffwechsel läßt sich außerordentlich schwer verfolgen und ist in manchen Fragen noch durchaus umstritten. Die Aufnahme des Kalkes erfolgt durch die Nahrung und zwar anorganisch und organisch gebunden. So enthält die Milch einen großen Teil ihres Kalkes in organischer Bindung. Die aufgenommenen anorganischen und organischen Calciumverbindungen werden im Magen-Darmkanal gespalten. Für die Verwendbarkeit des mit der Nahrung aufgenommenen Kalkes ist diese Fähigkeit des Organismus, die Kalkverbindungen zu spalten, überhaupt entscheidend. Der ins Blut resorbierte Kalk, insbesondere das Calciumphosphat und das Calciumcarbonat, wird gelöst und in Lösung gehalten in erster Linie durch das colloidale Eiweiß des Plasmas. Der Gesamtbestand des Körpers an Kalk beträgt 0,7 bis 1,4 % des Körpergewichts. Für die Lebensfähigkeit aller Körperzellen und Gewebe scheint das Vorhandensein von Kalk, wenn auch zum Teil in äußerst geringen Spuren, unbedingt notwendig zu sein. Eine besondere Bedeutung besitzt der Kalk für den Aufbau des Knochens. Da der Knochen in einem dauernden Umbau begriffen ist und sich, auch unabhängig von krankhaften Störungen, immer sich ändernden physiologischen Beanspruchungen anpassen muß, so ruht auch der Kalkstoffwechsel des Körpers zu keiner Zeit.

Die Ausscheidung des Kalkes erfolgt durch die Darmwand und die Nieren. Bemerkenswert ist dabei die Abhängigkeit der Ausscheidung von der gleichzeitigen Zufuhr anorganischer Nahrungsstoffe. So wird das Calcium hauptsächlich durch die Darmwand ausgeschieden, wenn gleichzeitig Phosphorsäure zugeführt wird. Unterbleibt aber diese Zufuhr, dann erfolgt die Kalkausscheidung durch die Nieren. Zucker hat eine Tabelle über die Kalkaus-

scheidung in Kot und Harn aufgestellt, aus der hervorgeht, daß bei Normalkost etwa $^3/_4$ des Kalkes durch den Darm und nur $^1/_4$ durch die Nieren ausgeschieden wird. Gibt man aber pro Tag 15 g $NaHCO_3$, so verringert sich die Kalkausscheidung durch die Nieren um $^1/_4$ gegenüber der Normalkost. Andererseits steigt die Ausscheidung durch die Nieren um $^1/_6$, wenn man der Kost 300 ccm n/10 HCl pro Tag zugibt. Man kann aus der Tabelle den Schluß ziehen, daß je nach der Art der Ernährung der Kalk mehr durch die Nieren oder den Darm ausgeschieden wird.

Der Kalkstoffwechsel scheint einer Einwirkung gewisser Organe innerer Sekretion zu unterliegen. Es sind dies die Nebenschilddrüsen und der Thymus. Mc. Callum und Vögtlin konnten bei nebenschilddrüsenextirpierten Hunden eine bis 10-fach gesteigerte Kalkausscheidung beobachten. Die Entfernung des Thymus bewirkt am Skelett junger Tiere eine Verzögerung des Längenwachstums und mangelnde Verkalkung der Knochen. Soli beobachtete an thymectomierten Hühnern, daß sie Eier mit kalkarmer oder kalkfreier Schale legten. In welchem Verhältnis die beiden Organe stehen und wie sie auf den Kalkstoffwechsel wirken, ist bis jetzt noch nicht geklärt.

Hoffheinz kommt bei seinen Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß bei einem gewissen Teil von Skeletterkrankungen, deren Wesen in einer Störung des Kalkstoffwechsels besteht, sich eine Vergrößerung der Epithelkörperchen im Sinne einer Hyperplasie findet, die jedoch in ihrer zelligen und geweblichen Zusammensetzung nichts charakteristisches aufweisen. J. Schour und A. W. Ham machten Versuche mit Ratten, die teils mit Ergosterin und zum andern Teil mit Epithelkörperchen gefüttert wurden. Die Wirkungsweise wurde an dem Wachstum der Zähne studiert. Die Verfasser kommen zu den Schluß, daß das Hormon der Epithelkörperchen primär auf das Blut einwirkt, dergestalt, daß es Kalk an sich reißt und festhält, während das Vitamin D über die Epithelkörperchen wirkt.

Die chemische Zusammensetzung des Kalkes bei Wirbeltieren und Menschen ist konstant und beträgt 85 bis 90 % Calciumphosphat und 10 bis 15 % Carbonat. Bei der normalen Verknöcherung

wurde die Annahme, daß eine chemische Fixierung des gelösten Calciums durch Säure zustande käme, nicht bestätigt. Pfaundler und Hofmeister nehmen an, daß bei der normalen Verkalkung und Verknöcherung das Calcium wie die Phosphor- und die Kohlensäure aus dem Blute entnommen und abgelagert wird und daß dabei physikalische Vorgänge wirksam sind.

Die Zusammensetzung aller physiologischen und pathologischen Verkalkungen ist gleich. Diese Gleichmäßigkeit ist wohl bedingt durch das Verhältnis der Phosphate und Carbonate im Blut und in den Gewebssäften, zum andern auch durch die Neigung der Calciumphosphate, Komplexsalze zu bilden.

In der letzten Zeit hat man das Augenmerk mehr auf die Kolloide gerichtet. Rona stellte fest, daß $^2/_3$ des Calciums echt gelöst sind, während $^1/_3$ an das Serumeiweiß gebunden ist. Eingehende Untersuchungen über die Fähigkeit fester Eiweißkörper, Kalk zu binden, verdanken wir Pfaundler, Freudenberg und György.

Die unter krankhaften Verhältnissen auftretenden Verkalkungen kann man in zwei Gruppen einteilen. Bei der ersten Gruppe handelt es sich um die dystrophischen Verkalkungen. Es sind dies Kalkablagerungen in einem abgestorbenen, absterbenden oder in einem sonstwie in seiner Ernährung gestörten Gewebe. Diese überaus häufige Art der Verkalkung bildet vielfach den Ausgang der mit Gewebsuntergang verbundenen Tuberkulose in Lunge und Lymphknoten. Wir sehen sie als Folge der Ernährungsstörung, der Gefäßwand bei der Arteriosklerose, bei den eindrucksvollen Fettgewebsnekrosen, wie wir sie unter Einwirkung des ausgetretenen Pankreassekretes beobachten. Hierher gehören die Verkalkungen abgestorbenen Geschwulstgewebes (so in Uterusmymonen) und abgestorbener Parasiten. Gemeinsam ist all den genannten Verkalkungen der örtlich gestörte Stoffwechsel in einem geschädigten Gewebe, verbunden vor allem mit einer Verlangsamung des Lymphstromes. Eine allgemeine Störung des Kalkstoffwechsels liegt bei diesen Verkalkungen nicht vor, sicher ist sie nicht notwendige Voraussetzung zum Eintritt der Verkalkung. Auffälliger-

weise vertritt Lubarsch die Anschauung, daß bei den dystrophischen Verkalkungen und den durch Stoffwechselstörungen bedingten grundsätzlich die gleichen Bedingungen für den Eintritt der Kalkablagerung vorhanden sind, nämlich die Vermehrung des Kalkgehalts des Blutes und der Säfte und solcher Gewebsteile, die als „Kalkfänger" dienen können. Wollte man diese Anschauung als richtig anerkennen, so dürften z. B. bei den verkästen, tuberkulösen Primärherden der Lungen und den dazu gehörigen Lymphknoten nur dann Verkalkungen auftreten, wenn der Kalkgehalt des Blutes erhöht wäre. Bei der fast gesetzmäßigen Verkalkung dieser Herde würde die Annahme gleichbedeutend sein mit dem regelmäßigen Vorkommen der Erhöhung des Blutkalkes bei jeder primären Lungentuberkulose.

Zur zweiten Gruppe gehören die drei Krankheitsbilder Calcinosis circumscripta, Calcinosis universalis und die Kalkmetastasen nach Virchow oder die Kalkgicht nach M. B. Schmidt.

Bei der Calcinosis circumscripta handelt es sich um Verkalkungen im periarticulären Gewebe an den oberen Extremitäten und hier vorwiegend an den Fingern. Gleichzeitig bestehen Hautveränderungen im Sinne einer Sklerodermie. Genaue Untersuchungen über den Kalkstoffwechsel bei diesem Krankheitsbild liegen nicht vor. Aber nach den dabei bestehenden Hauterscheinungen muß man schon an eine allgemeine Stoffwechselerkrankung denken. Die Calcinosis universalis ist eine Krankheit, bei der schon nach der Ausdehnung über den ganzen Körper eine Stoffwechselerkrankung angenommen werden muß.

Gegen die Erklärung der Calcinosis circumscripta und der Calcinosis universalis als allgemeine Kalkstoffwechselerkrankung wenden sich einige Autoren, indem sie erklären, daß man in der Umgebung der Verkalkungen hyalin verändertes Gewebe nachweisen könnte. Aber dem kann man mit gleichem Recht entgegenhalten, daß diese Veränderungen auch nachträglich, also nachdem der Kalk schon abgelagert war, entstanden sein könnten.

Die dritte Krankheit, die zu dieser Gruppe gehört, ist die Kalkmetastase nach Virchow oder die Kalkgicht nach M. B. Schmidt. Die Begriffsbestimmung, die Virchow dem Krank-

heitsbild gab und die Wandlung, die dieser Begriff in der Folge erfuhr, haben wir eingangs besprochen. Die Bezeichnung Kalkmetastase wird neuerdings von Lubarsch (1931) beanstandet. Unter Metastase verstehe man einmal die Verschleppung krankhafter Bestandteile, was ja für den Kalk nicht zutreffe, dann lasse sich auch nicht beweisen, daß der in den verschiedenen inneren Organen abgelagerte Kalk wirklich mit dem aus den Knochen in das Blut aufgenommenen Kalk identisch sei. Diese Einwände werden allerdings nicht behoben, wenn Lubarsch für Kalkmetastase die Bezeichnung „systematisierte, metastatische Verkalkung" vorschlägt.

Virchow gründet die Lehre von den Kalkmetastasen auf die Beobachtung von acht Obduktionsfällen, bei denen er „ungewöhnliche" Verkalkungen feststellen konnte. Die Verkalkungen fanden sich fünfmal in den Lungen, zweimal in der Magenschleimhaut, zweimal in den Nieren, dreimal in Hirnarterien, schließlich einmal im Rectum und in der Dura mater. In sechs Fällen bestand gleichzeitig eine zerstörende Knochenerkrankung durch Geschwülste, Osteomyelitis oder Caries, während in einem Falle eine genauere Untersuchung der Knochen unterblieben ist. Zweifelhaft bleibt in seiner Deutung eine letzte Beobachtung von Virchow, bei der neben einer senilen Knochenatrophie ausgedehnte Verkalkungen in den basalen Hirnarterien bestanden. In sieben von Virchow beschriebenen Fällen wurden entzündliche bzw. degenerative Veränderungen an den Nieren gefunden. Die Deutung, die Virchow seinen Beobachtungen gab, soll im Zusammenhang mit anderen Erklärungen besprochen werden.

Die weiteren bis 1900 im Schrifttum niedergelegten Fälle von Kalkmetastasen wurden von Askanazy in der „Festschrift für Jaffe" zusammengestellt. Es handelte sich im ganzen um 27 Fälle, eingeschlossen die acht bereits besprochenen ersten Beobachtungen und zwei neue von Askanazy hinzugefügte Mitteilungen. Von den 17 nach Virchow beschriebenen Fällen lehnt Askanazy mit guten Gründen zwei ab, da sie „in ihrem Charakter als metastatische Petrificationen nicht sicher zu erkennen seien". Es sind dies die Fälle von Grohe und Kaufmann. In dem Fall Grohe

fanden sich bei einer diphtherischen Entzündung des Dickdarms Kalkablagerungen in Mucosa und Submucosa. Die Beobachtung muß wohl als eine dystrophische Verkalkung gedeutet werden, zumal auch eine zerstörende Knochenerkrankung fehlte. Bei Kaufmann handelt es sich um die seltene Verkalkung eines Lungeninfarktes. Die übrigen 15 Fälle trennt Askanazy in solche, die „im wesentlichen mit den Befunden und der Deutung Virchows in Einklang stehen" und in andere, die sich mit der Lehre von Kalkmetastasen nicht vereinbaren lassen. In die erste Gruppe gehören 12 Fälle, die eine Carcinose, eine Sarkomatose oder eine spezifische oder unspezifische rarifizierende Ostitis aufweisen und bei denen sich Verkalkungen achtmal in den Gefäßen und den Lungen, sechsmal in den Nieren, zweimal im Herz und Magen und einmal in der Leber fanden. Eine Nierenerkrankung konnte bei fünf Fällen festgestellt werden, bei fünf dagegen fehlen die Angaben, bei zwei anderen ist eine Nierenerkrankung nicht sicher auszuschließen. Bei den gesamten 23 von Askanazy besprochenen Fällen (im ganzen 27 Fälle, wovon die zwei von ihm selbst und die von Grohe und Kaufmann nicht als Kalkmetastasen anzusehenden Fälle weggelassen sind) finden sich nur drei, die makroskopisch keine Knochenveränderungen aufweisen.

Askanazy fügt noch zwei eigene Beobachtungen an. Bei dem ersten Fall handelt es sich um einen 37jährigen Mann, der im Anschluß an die sarkomatöse Entartung eines pigmentierten Hautnaevus an einer ausgedehnten Sarkomatose mit zahlreichen Knochenmetastasen zu Grunde ging. Dabei fanden sich diffuse homogene Kalkablagerungen im Schleimhautstroma des Magens, sowie Verkalkungen vereinzelter Arterien der Submucosa. Da gleichzeitig ein haemorrhagische Nephritis mit Nierenvenenthrombose bestand, handelt es sich um einen Fall, der der Lehre von Virchows Kalkmetastasen entspricht. Die zweite Beobachtung betrifft eine 54jährige Frau, die ein Carcinom der Schilddrüse, eine progressive Knochenatrophie des gesamten Skeletts und eine chronische interstitielle und eitrige Nephritis hatte. Kalkmetastasen fanden sich in den Lungen, ebenso verkalkte Thromben, Kalkinkrustation in den Nieren und kreidige Konkremente in den

Harnwegen. Bei der mikroskopischen Untersuchung fanden sich in den Lungen verkalkte Alveolarwände bei oft erweiterten Lungenbläschen. In den Nieren fanden sich die Verkalkungen in Rinde und Mark, das Bindegewebe und die Nierenkanälchen waren gleicherweise betroffen. Ebenso zeigten einige zu Grunde gegangene Glomeruli geringe Kalkeinlagerungen.

Während es Askanazy gelang, durch eingehende mikroskopische Untersuchung in seinem zweiten Fall eine ursächliche Knochenerkrankung aufzudecken, häuften sich in der Folge doch die Beobachtungen, bei denen trotz vorhandener Kalkmetastasen eine Knochenerkrankung oder eine Nierenerkrankung oder gar beide Erkrankungen gleichzeitig fehlten. Lubarsch hat die weiteren, im Schrifttum niedergelegten Beobachtungen, soweit sie Lungenverkalkungen aufweisen, zusammengestellt und in den von M. B. Schmidt angegebenen folgenden Einteilungen geordnet:

I. Die erste Gruppe umfaßt Kalkmetastasen bei zerstörenden Knochenerkrankungen und gleichzeitig entzündlicher oder degenerativer Nierenerkrankung.

II. Kalkmetastasen bei Skelettzerstörung ohne Nierenerkrankung.

III. Kalkmetastasen bei entzündlicher oder degenerativer Nierenerkrankung ohne Skelettzerstörung.

IV. Als letzte Gruppe kämen dann noch die Fälle von Kalkmetastasen bei fehlender Knochen- und fehlender Nierenerkrankung.

In die letzte, grundsätzlich wichtigste Gruppe gehören die drei Beobachtungen von Chiari, Hlava und Harbitz. Die zweite Gruppe hat eine vollständige Klärung durch die Arbeiten von Katase gefunden, der bei gesunden Meerschweinchen und Kaninchen durch Injektion von Calciumpräparaten in gesunden Organen ohne gleichzeitig bestehende Nierenschädigung Verkalkungen erzeugte.

Eine Sonderstellung nimmt die von K. Bross beschriebene Beobachtung ein. Dabei handelt es sich um kongenitale Kalkablagerungen in den Lungen eines Neugeborenen. Ein Gewebsuntergang konnte nirgends in den Lungen festgestellt werden, weshalb er eine Störung des Kalkstoffwechsels annimmt. Weder beim

Kinde, noch am Skelettsystem der Mutter konnte eine Knochenerkrankung diagnostiziert werden. Bross zieht noch in Betracht, daß es sich vielleicht um eine nicht beachtete Osteomalacie der Schwangeren gehandelt haben könnte, die nach der Schwangerschaft wieder ausheilte. Als weitere Ursache könnte man vielleicht noch eine Nephritis der Mutter in Erwägung ziehen.

Ungewöhnlich ist auch eine bei myeloischer Leukämie beobachtete Kalkmetastase, über die De Santo berichtet, zumal osteomyelitische Prozesse bei der Leukämie selten sind. Neben Kalkmetastasen in den Lungen und Nieren fanden sich Verkalkung im elastischen Fasergewebe der subendothelialen Schicht des linken Herzrohres, in Lungenvenen, Aorta, Pulmonalis, sowie in den Arteriae renales, mesentericae und coronariae. Die geschilderte Kalkmetastase ähnelt der Verkalkung, wie sie nach Verabreichung von Parathormon und bestrahltem Ergosterol sich einstellt.

Die histologischen Befunde in den von der Kalkablagerung bevorzugt betroffenen Organen sollen an Hand einer eignen Beobachtung besprochen werden.

Die Beobachtung betrifft einen 22jährigen Mann, der wegen eines beim Fußballspiel erlittenen Bruchs der zehnten Rippe ins Krankenhaus eingeliefert wurde. Diese Verletzung trat ganz in den Hintergrund gegenüber der Kraftlosigkeit des abgemagerten Patienten. Als Ursache des elenden Allgemeinzustandes wurde zunächst eine chronische Nierenentzündung angesprochen. Der Harn enthält Eiweiß, das Sediment Erythrocyten und granulierte Cylinder. Rest N 127 mg%. Der Blutdruck betrug 125/80 mmHg nach Riva Rocci. Bemerkenswert war eine hühnereigroße Schwellung des linken Hodens, die vom Patienten auf eine vor drei Monaten erlittene Quetschung am Fahrradsattel zurückgeführt wurde. Wassermannsche und Kahnsche Reaktion in Blut und Liquor waren negativ. Die neurologische Untersuchung ergab eine geringe Nackensteifigkeit und einen positiven Oppenheim. In den ersten Tagen nach der Aufnahme traten bei dem Patienten urämische Symptome auf, Erbrechen und Benommenheit. Diese Benommenheit steigerte sich in den nächsten Tagen zu einem tiefen

Coma, dem der Patient am 17. Tage nach der Krankenhausaufnahme erlag.

Die anatomische Diagnose der am 8. 9. 1936 vorgenommenen Leichenöffnung (S. 444/36) lautet:

Sarcom des linken Nebenhodens,
Metastasen in den retroperitonealen Lymphknoten,
Metastasen in der Wirbelsäule,
Kalkmetastasen im Myocard, im Endocard, in der Magenschleimhaut, in beiden Lungen und den Nieren,
Mediaverkalkung der Arteria femoralis.

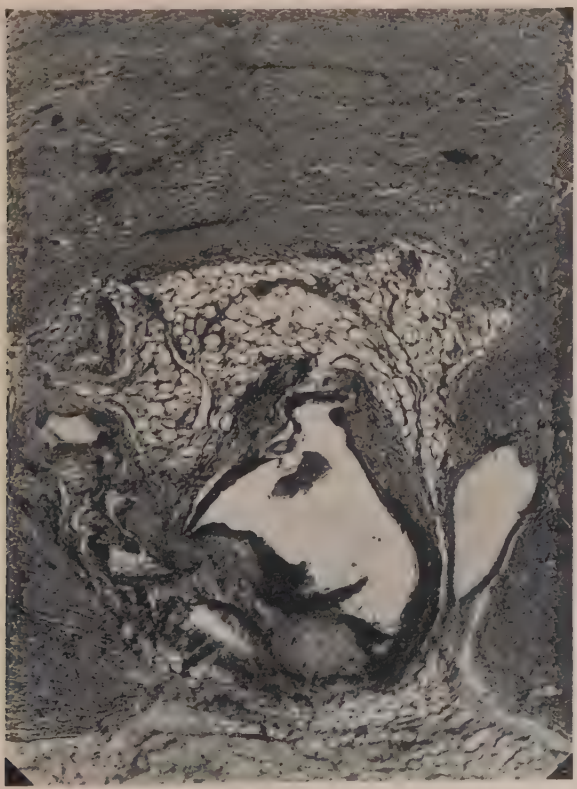

Abb. 1.
Calcinosis-Stellen im Herzmuskel und im subendothelialen, intimomedialen Grenzgebiet einer Kranzschlagader des Herzens. (Lupenvergrößerung.)

Aus dem Obduktionsbericht sei hervorgehoben:

I. Die nach der äußeren Untersuchung als Hodenvergrößerung angesehene Schwellung betrifft den linken Nebenhoden. Er wird eingenommen von einem ziemlich festen Geschwulstgewebe mit gelbweißer, speckig glänzender Schnittfläche. Mikroskopisch setzt sich die Neubildung zusammen aus rundlich-spindelkernigen Zellen, die in dichten Anhäufungen die Gefäße umgeben. Zwischen diesen, die Gefäße begleitenden Zellzügen findet sich ein aus kernarmem Bindegewebe bestehendes, oedematös aufgelockertes Stroma. Die Metastasen in den Wirbelkörpern und in den retroperitonealen Lymphknoten zeigen im wesentlichen den gleichen Bau. Die Formen der Zellkerne sind unregelmäßiger. In den Wirbelkörpern finden sich zahlreiche bis kirschkerngroße gelblichweiße Knoten von weicher Konsistenz. Gegen das rote Knochenmark grenzen sie sich deutlich ab.

II. Das Herz ist von entsprechender Größe. Seine braunrote Muskulatur zeigt auf dem Flachschnitt eine unregelmäßige hellere Fleckung. Mikroskopisch finden sich durch die Herzmuskulatur zerstreut überaus zahlreiche Verkalkungsherde. Die geringsten Grade der Verkalkung zeigen sich in Anfüllung einzelner Muskelfasern mit feinen Kalkkörnchen, die vielfach (wie bei fettiger Degeneration die Fettkörnchen) in Längs- und Querreihen angeordnet sind. Man findet weiterhin alle Übergänge bis zum scholligen Verfall der Fasern und schließlich zu schalenförmig wie Stärkekörner geschichteten Kalkmassen. Verkalkte Fasern und Kalkschollen sind von chronisch-entzündlichen Infiltraten umgeben, die auch vereinzelte vielkernige Plasmodien einschließen, zum Teil auch beginnende Vernarbung zeigen. Einige starkwandige Äste der Kranzarterien zeigen eine Verkalkung der sklerotisch verdickten Intima.

Das Epicard ist zart und dünn, das Fettgewebe an mehreren Stellen sehr dick. Das Endocard ist bindegewebig verdickt, hier und da finden sich einzelne Rundzellen. Im Endo- wie im Epicard finden sich keine Kalkeinlagerungen.

III. Bei der Brustkorberöffnung sinken die Lungen nicht zurück. Die oberen und hinteren Abschnitte beider Lungen sind

stumpf lösbar mit der Brustwand verwachsen. Die Lungen sind groß und schwer, die linke Lunge mißt 24/15/9 cm und wiegt 1200 g, die rechte mißt 24/12/11 cm und wiegt 1400 g. Die Oberfläche beider Lungen ist zum Teil mit Verwachsungsfetzen bedeckt, in den freien Abschnitten ist die Pleura glatt, bläulich-grau. Die Konsistenz beider Lungen ist erhöht, sie entspricht in den Unterlappen etwa der Festigkeit einer hepatisierten Lunge. Dazwischen fühlt man auf Druck leicht knisternde, lufthaltige Abschnitte.

Auf der dunkelroten Schnittfläche treten hellere, rötlich graue Herde hervor, die einzelne Läppchen und größere, unregelmäßig gestaltete, zusammenhängende Abschnitte betreffen. In unregelmäßiger Verteilung nehmen die vorspringenden Herde einen großen Teil des Unterlappens ein, während sich in den Oberlappen nur wenige gleichartige Herde finden, die nur vereinzelt die Größe eines Läppchens überschreiten. Die Herde sind luftleer, von mittelfester Konsistenz. Läßt man die Lungenschnittflächen leicht eintrocknen, dann fühlen sich die beschriebenen luftleeren Abschnitte wie feinkörniges Glaspapier an. Das dazwischen zerstreut liegende lufthaltige Lungengewebe besitzt erweiterte Lungenbläschen, deren Wandung, soweit sich das mit dem bloßen Auge feststellen läßt, verdickt erscheint. Gruppen aus ganzen Läppchen solcher erweiterter Alveolen zeigen eine eigenartige, pergamentartige Starrheit und fühlen sich auch beim Darüberstreichen rauh an. Die stark gerötete Schleimhaut der Bronchien ist von gelbrotem Schleim bedeckt.

Bei der Herstellung histologischer Präparate der kalkhaltigen Lungen sind eine Reihe technischer Schwierigkeiten in Betracht zu ziehen. Zunächst gelingt es nicht oder doch nur ausnahmsweise von den in Formalin fixierten Lungen brauchbare Gefrierschnitte herzustellen. Die kalkhaltigen Septen brechen oder zerfallen entweder schon beim Auffangen im Wasser oder sie verwirren sich unlösbar bei der weiteren Färbebehandlung. Auch die Paraffineinbettung bringt keine Erleichterung. Das in Paraffin eingebettete Lungengewebe läßt sich zwar gut und dünn schneiden, doch lösen sich nach dem Aufziehen beim Trocknen die verkalkten

Lungensepten vom Objektträger ab, da die Kalkspangen ja nicht von Paraffin durchtränkt sind. Es bleibt als Verfahren der Wahl die Zelloidineinbettung, die leicht 15 Mikren-dicke und gut färbbare Schnitte liefert.

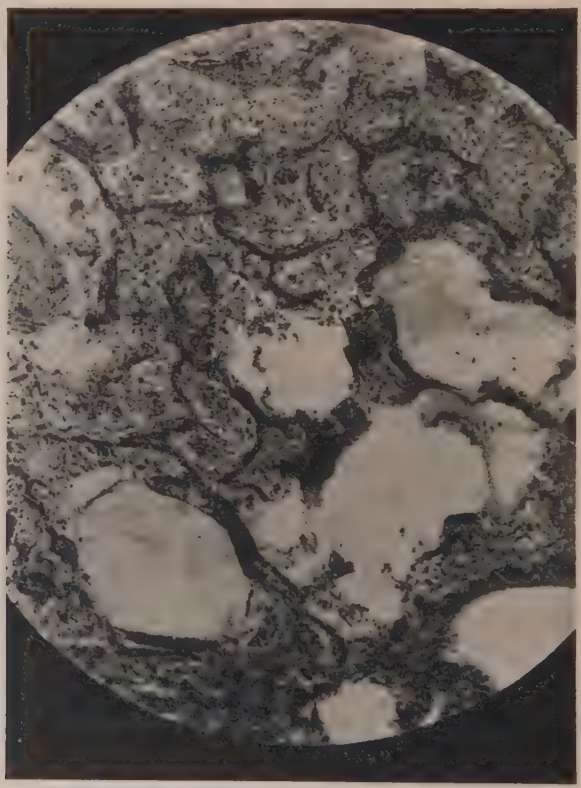

Abb. 2.
Emphysematöser Lungenbezirk mit Calcinosis der Zwischenwände geringeren Grades. Katarrhalische Pneumonie in den oberen Abschnitten der Abbildung. (Schwache Vergrößerung.)

Die Darstellung des Kalkes erfolgte entweder durch Arg.nitr. nach K o s s a oder durch Färbung mit Eisenhaemotoxylin. Bei der K o s s a schen Methode erzielten wir die Schwarzfärbung der in

5%iger Arg.nitr.-Lösung eingelegten Schnitte durch Belichtung mit einer 75kerzigen Birne auf die Dauer von etwa 10—30 Minuten. Die Schnitte müssen dabei wiederholt geprüft werden, bis der gewünschte Grad der Schwarzfärbung erreicht ist. Eine far-

Abb. 3.
Herde von katarrhalischer Pneumonie in Lungenalveolen mit Calcinose der Alveolarzwischenwände an einigen Stellen beginnende produktive, karnifizierende Veränderungen. (Stark vergrößert.)

berisch sehr schöne, wenn auch leider nicht haltbare Färbung des Kalkes erzielt man auch durch die Berliner Blaureaktion. Dem positiven Ausfall dieser Eisenreaktion liegt eine Durchtränkung

des Kalkes mit eisenhaltiger Gewebsflüssigkeit zu Grunde. In Verbindung mit den verschiedenen Kalkdarstellungen wurden Schnitte mit Eosin und van Gieson sowie mit Weigerts Elastin gefärbt. Die mikroskopische Untersuchung der so vorbereiteten Lungen ergibt:

Abb. 4.
Zum Teil haemorrhagische und katarrhalische Pneumonie, zum Teil fortgeschrittene Karnifikation in einer Lunge mit Calcinosis der Alveolarsepten. (Schwach vergrößert.)

Die mittleren Abschnitte der festen luftleeren Herde werden gebildet von einem völlig carnifizierten Lungengewebe. Die Lungenbläschen werden begrenzt durch breite, kalkhaltige (bei Hae-

matoxylinfärbung grauschwarze) Bänder. In diesen verkalkten Alveolarwandungen lassen sich vielfach die elastischen Faserbündel, stellenweise sogar die zarten gekräuselten Einzelfasern bei Elasticafärbung deutlich abgrenzen. Daneben findet man verkalkte

Abb. 5.
Karnifizierte Alveolen bei erheblicher Lungen-Calcinosis.
(Schwach vergrößert.)

elastische Fasern, die dann fein- oder grobgekörnte Fäden oder auch ein Gewirr grobkörniger Fasern und Bruchstücke von Fasern darstellen. Die Alveolarlichtungen werden eingenommen von einem wechselnd faser- und zellreichen Bindegewebe. Das faser-

reiche Bindegewebe enthält spärliche weite Capillaren sowie einzelne Plasmazellen, Lymphocyten und wenige gelapptkernige Leukocyten. Die wenig vorgeschrittene Organisation zeigt sich in der Ausfüllung der Alveolen mit einem zellreichen, faserarmen Granulationsgewebe. Neben Rundzellen finden sich große rundkernige, oft mehrkernige Zellen, die grobkörniges Blutpigment und auch Kohle enthalten. Nur ganz vereinzelt liegt einer dickeren Kalkspange eine Fremdkörperriesenzelle an in Form eines vielkernigen Plasmodiums. Diese karnifizierten mittleren Lungenabschnitte werden eingesäumt von Alveolen, die mit entzündlichem Exsudat angefüllt sind. Die Alveolarwandungen sind in gleicher Weise verkalkt, doch erscheinen die Kalkbänder zarter, weniger dicht und schmäler als in den karnifizierten Abschnitten. In dem zelligen, entzündlichen Exsudat überwiegt vielfach der Gehalt an roten Blutkörperchen, andere Alveolen sind angefüllt mit vorwiegend desquamierten Epithelien, spärlichen Eiterkörperchen und Fibrin. Zwischen und neben diesen mit pneumonischem Exsudat angefüllten Alveolen liegen emphysematös geblähte, zum Teil Oedemflüssigkeit enthaltende Lungenbläschen mit zarteren Wandungen. Die Verkalkung ist auf schmale kurze Bänder beschränkt. Die Capillaren sind blutgefüllt, vielfach von Rundzellen umgeben.

Die Bronchien enthalten desquamierte Epithelien, die Bronchialwand ist in wechselnder Stärke entzündlich infiltriert und zeigt unter dem Epithel streckenweise Verkalkung.

Die starkwandigen Arterien weisen vielfach eine hochgradige Intimaverkalkung auf, bei anderen finden sich Kalkstreifen in der Media oder Adventia. Dabei läßt sich die Außenwand einer der Arterie anliegenden verkalkten Alveolarwand nicht immer gegen die Arterie abgrenzen. Das Zwischenbindegewebe ist herdförmig entzündlich infiltriert, namentlich in der Umgebung von angehäuftem Kohlepigment.

IV. Die Magenwand erscheint im ganzen verdickt. Die weißlich-graue Schleimhaut ist glatt, frei von Narben und Geschwüren. Im Bereich des Fundus zeigt die Schleimhaut zahlreiche weißliche, wie winzige Fremdkörper wirkende, aber nicht wegwischbare Stippchen. Mikroskopisch erweist sich die Schleimhaut in wech-

selnder Stärke entzündlich infiltriert mit Lymphocyten, Plasmazellen und herdweise reichlich Eiterkörperchen. Diese Infiltrate erstrecken sich bis in die Submucosa und die Muskulatur hinein. Den Stippchen entsprechend unregelmäßig gestaltete, zylindrische Verkalkungen im Zwischengewebe der Schleimhaut und zwar vornehmlich entlang den mittleren Drüsenabschnitten. Dazu finden sich aber auch fein- und grobkörnig verkalkte Massen in der Drüsenlichtung.

V. Die rechte Niere wiegt 220 g und die Kapsel läßt sich leicht abziehen. Die Nierenoberfläche ist hellgrau, glatt und zeigt deutlich Sternvenenzeichnung. Auf dem Schnitt grenzt sich die graugelbe Rinde deutlich gegen das mehr bläulich-rote Mark ab. Das Nierenbecken ist nicht erweitert, seine Schleimhaut ebenso wie die des Ureters ist weißlich-grau und zart. Die linke Niere verhält sich wie die rechte.

Die mikroskopische Untersuchung der Nieren ergibt:

Die Glomeruli sind im allgemeinen kernreich, einzelne Schlingen sind erweitert und blutgefüllt. Der Kernreichtum ist durch Leukocytenansammlung in den Schlingen bedingt. An einzelnen Glomeruli sind einzelne Schlingen verklumpt und verkalkt, wobei sich einzelne größere pyknotige Kerne abgrenzen lassen. Daneben findet sich vereinzelt auch eine Verkalkung mit einander verbackener Kapselepithelien, die mit Schlingen und Kapselwand zusammenhängen. An wenigen Glomeruli erkennt man einen strichförmigen, verkalkten Kapselsaum.

Die Epithelien der gewundenen Kanälchen sind vergrößert. Die enge Lichtung enthält wenig geronnenes Exsudat. Daneben findet man Gruppen erweiterter Kanälchen, die homogene Zylinder oder verkalktes zelliges Material und geschichtete Kalkkugeln und Kalkdrusen enthalten. In der Umgebung erweiterter Kanälchen ist das Zwischenbindegewebe etwas vermehrt und herdweise stark rundzellig infiltriert.

Schwere Veränderungen zeigen die geraden Harnkanälchen, von denen zahlreiche mit verkalkten Zylindern angefüllt sind, die zum Teil ihre Zusammensetzung aus Epithelien und Eiterkörperchen erkennen lassen. Daneben finden sich auch freie verkalkte

zylindrische Bildungen, die von starken entzündlichen Infiltraten eingesäumt werden. Die Infiltrate bestehen aus Eiterkörperchen, Plasmazellen, Lymphocyten, stellenweise auch zahlreichen Eosinophilen. Nur vereinzelt ist einem Konkrement eine vielkernige Riesenzelle angelagert.

Die Gefäße sind zum Teil unverändert. Vereinzelt findet sich eine Kalkspange in der Muskulatur oder auch in der Adventitia. Nur ausnahmsweise findet sich eine kalottenartige, wenig verkalkte Verdickung der Intima. An den kleineren Arterien läßt sich ein auffälliger Befund nicht erheben.

VI. Die rechte Schenkelarterie ist leicht verhärtet, die Wandung enthält circulär verlaufende Kalkspangen, die an der Innenfläche als querverlaufende, leicht vorspringende Leisten erscheinen und sich mikroskopisch als streifige Verkalkung der Media erweisen.

Nach der gegebenen Darstellung handelt es sich um Kalkmetastasen bei einem 22jährigen jungen Mann, ursächlich bedingt durch Wirbelmetastasen eines Nebenhodensarkoms, wobei in ungewöhnlich hohem Grade Lungen, Myocard, Magenschleimhaut und Nieren neben einer Mediaverkalkung der Femoralarterien betroffen waren. Bevor wir die Einzelheiten näher besprechen, schließen wir eine kurze Übersicht an über die Bedeutung und Erklärung, die die Entstehung der Kalkmetastasen seit Virchow gefunden hat.

Die Virchowsche Lehre von den Kalkmetastasen hat bis auf den heutigen Tag ihre grundlegende Bedeutung behalten. Sie wurde durch die späteren Untersuchungen weiter ausgebaut und ergänzt. Virchow stützte seine Erklärung auf das von ihm beobachtete, anscheinend gesetzmäßige Zusammentreffen von zerstörender Skeletterkrankung und Nierenerkrankung. Seiner Meinung nach kann dabei der ins Blut aufgenommene Skelettkalk von den Nieren nicht vollständig ausgeschieden werden. Die Tatsache, daß dabei nicht in allen Organen Kalk abgelagert wird, bringt Virchow in Verbindung mit der Säurebildung in den betroffenen Organen, denn dort, wo Säure gebildet wird, kann der Kalk leichter abgelagert werden. Deshalb findet man ja auch nur in dem säure-

bildenden Teil des Magens, dem Fundus. Verkalkungen und zwar finden sich die auf das Zwischengewebe beschränkten Kalkablagerungen nur entlang den Teilen der Drüsen, in denen sich die säureproduzierenden Belegzellen finden, also in der Mitte des Drüsenschlauches, während der Anfang und das blinde Ende frei bleiben. In den Lungen sind es die Alveolarwände, die elastischen Fasern, das Bindegewebe und die Capillarwände. Ebenso finden sich Verkalkungen der Gefäße nur da, wo kohlensäurearmes Blut fließt, also in den Lungenvenen und den Arterien des großen Kreislaufs. Bei den Nieren finden sich Verkalkungen des bindegewebigen Stromas über Rinde und Mark verteilt und weiterhin Ausfällungen in den Endothelien und im Lumen der Harnkanälchen und um größere Ablagerungen im Nierenbecken und in den Kelchen. Die Kalkablagerungen im Herzmuskel könnte man auf eine größere Milchsäureproduktion zurückführen.

Bei den von Askanazy in seiner Arbeit „Über Kalkmetastase und progressive Knochenatrophie" beschriebenen 23 Fällen finden sich drei, die makroskopisch keine Knochenveränderungen aufweisen. In diesen Fällen läßt sich aber nach seiner Ansicht eine trotzdem vorliegende Knochenerkrankung nicht ausschließen, da ja bei der natürlichen Rücksichtnahme bei der Durchführung einer Obduktion ein Knochenherd verborgen bleiben könne. So konnte ja auch bei seiner eigenen (ersten) Beobachtung eine ganz ungewöhnliche, fortschreitende Knochenatrophie erst durch eine mikroskopische Untersuchung aufgedeckt werden. Im übrigen hält es Askanazy auch nicht für undenkbar, daß eine Kalkretention, wie sie im allgemeinen durch einen destruktiven Knochenprozeß und eine unvollkommene Kalkausscheidung herbeigeführt werden, auch einmal infolge anderer Störungen in dem chemischen Haushalt des Organismus zustande kommen könne.

Dem Einwand Kockels, daß trotz ausgedehnter Resorptionsprozesse am Knochen, z. B. bei Osteoporose und Osteomalacie, häufig Kalkmetastasen ausbleiben, entgegnet Askanazy, daß einmal bei einfachen Osteoporosen die Kalkresorption nicht wesentlich erhöht zu sein braucht und daß bei gesteigerter Resorption eine Kalkretention nicht erfolgt, wenn die Ausscheidungs-

organe funktionieren. Er pflichtet aber der Meinung Kockels bei, daß zur Entstehung der Kalkmetastasen eine „Prädisposition der Gewebe" nötig sei, denn man fände immer Verkalkungen in den Lungen, den Nieren, der Magenschleimhaut und den Gefäßwänden. Einmal könnten nun diese „prädisponierten" Orte besonders empfindlich gegen Gewebsschädigungen sein. Dann aber sind es Orte, „an denen Veränderungen in der Zusammensetzung des Blutes und der Säfte auftreten, die dem Ausfallen der Kalksalze Vorschub leisten". Askanazy stimmt den Erklärungsversuchen von Küttner zu, der die Verkalkungen der Intima der Arterien und die Kalkmetastasen in den Lungen mit dem sich im Blute befindenden CO_2 in Verbindung bringt. In gleicher Weise könne man auch die Kalkablagerungen in Magen und den Nieren mit der Säurearmut dieser Gewebe, die ein saures Produkt bilden und der dadurch bedingten Zunahme der Alkalescenz in Beziehung setzen.

H. Kleinmann stellt in seiner Arbeit „Kalkablagerung in tierischen Geweben" die Erklärungsversuche der Kalkablagerungen zusammen. Die Theorien lassen sich nicht ohne weiteres vergleichen, da sich einzelne nur auf dystrophische, andere nur auf das Knochenwachstum, andere wieder auf künstliche Verkalkungsvorgänge beziehen. Aber nach seiner Ansicht lassen sich gut nach der Erklärungsgrundlage, nicht nach dem Verkalkungsvorgang, drei Gruppen unterscheiden.

Bei der ersten Gruppe sollen bestimmte chemische Verbindungen, die eine gewisse Verwandtschaft zum Calcium besitzen, die Verkalkungen verursachen. Da diese Stoffe das Calcium gewissermaßen abfangen, kann man diese Verbindungen als Kalksalzfänger bezeichnen.

Die zweite Gruppe sieht die Ursache der Verkalkung in einer Änderung der Löslichkeitsverhältnisse für anorganische Jonen, sei es durch eine Änderung der Gewebsacidität oder des Kohlesäurestoffwechsels. Kleinmann nennt diese Gruppe „Theorie der Löslichkeitsverhältnisse".

Bei der dritten Gruppe wird nur die Knochenverkalkung berücksichtigt und als ein Produkt der Lebenstätigkeit der Zellen erklärt.

Besondere Beachtung verdient auch das mögliche Zusammentreffen von Kalkmetastasen mit dystrophischer Verkalkung. So fand Froboese bei einem Fall von multiplem Myelom neben Kalkmetastasen in den Lungen und Nieren auch eine Verkalkung der Uterusschleimhaut. Da bei der Patientin $^1/_4$ Jahr vor dem Tode eine Abrasio vorgenommen wurde und damals kein Kalk in dem ausgeschabten Material gefunden wurde, so muß es sich um eine dystrophische Verkalkung handeln, bei der sich der Kalk in den durch die Ausschabung traumatisch geschädigten Gewebe bei Überladung des Blutes mit Kalksalzen abgelagert hat. Mit dem Säurestoffwechsel ließ sich die im Bereich des inneren Muttermundes festgestellte Kalkablagerung nicht in Zusammenhang bringen. Die Säfte des unteren Cervixabschnittes reagieren zwar im Gegensatz zu denen des Corpus uteri sauer. Doch handelt es sich nicht um eine Abscheidung eines sauren Sekretes, sondern wohl nur um die Säuerung des ursprünglich schwach alkalisch oder auch neutralen flüssigen Cervixinhaltes von der Vagina aus.

Während die eingangs erwähnten Beziehungen der Tätigkeit innersekretorischer Organe zur Kalkablagerung ebensowenig wie die Ergebnisse der Kolloidchemie eine wesentliche Nutzanwendung in der Lehre von den Kalkmetastasen bisher gefunden haben, lassen sich die Gesetze über die Abhängigkeit der Kalklöslichkeit von der Wasserstoffjonenkonzentration gut auf die klinischen Probleme anwenden. Michaelis hat die von Rona zuerst in Zahlen ausgedrückte Gesetzmäßigkeit vereinfacht. Sie lautet:

$$\text{Löslichkeit des Kalkgehaltes} = 340 \times \frac{\text{Wasserstoffjonenkonzentration}}{\text{Bicarbonatjonenkonzentration.}}$$

Der so berechnete Wert gibt an, wieviel Mole Calcium bei 18° im Liter Wasser löslich sind. Gegen die Formel nimmt Michaelis Stellung mit der Begründung, daß die Temperatur um 20° zu tief sei und daß die gewöhnliche Wasserstoffjonenkonzentration im Blute $4{,}5 \cdot 10^{-8}$ sei und nicht $3 \cdot 10^{-8}$ und daß die Aktivitätstheorie unberücksichtigt gelassen sei. Michaelis nimmt an, daß sich mit der chemischen Bindung von Kalk an Eiweiß auch die Wasserstoffjonenkonzentration ändert.

Rabl beschäftigt sich mit der Frage, ob die im Körper vor-

kommenden Konzentrationsschwankungen eine erhebliche Verschiebung der Kalklöslichkeit herbeiführen könnten. Während sich die örtlichen Vorgänge im Gewebe nicht so leicht erfassen lassen, kann man solche im ganzen Stoffwechsel besser übersehen. Danach kann man sagen, daß dort, wo ein saures Sekret oder Exkret von dem Körper ausgeschieden wird, eine alkalische Flüssigkeit im Gewebe zurückbleiben muß. Diese Orte sind der Magen, der Salzsäure, die Nieren, die Phosphorsäure, die Lungen, die Kohlensäure, und der Herzmuskel, der Milchsäure abscheidet. Dementsprechend haben also die Gewebsflüssigkeiten in den genannten Organen eine geringere Löslichkeit gegenüber dem Kalk.

Die Änderung der Wasserstoffjonenkonzentration tritt wohl zuerst dann ein, wenn ein Organ erkrankt, das für deren Konstanterhaltung verantwortlich ist. Es sind dies die Nieren, die je nach Bedarf sauren oder alkalischen Harn ausscheiden, dann die Lungen, die dauernd Kohlensäure aus dem Körper entfernen, deren Menge aber von dem Atemzentrum und nicht von ihnen selbst bestimmt wird. Deshalb führt auch nicht eine Erkrankung der Lungen, sondern nur die Erkrankung des Atemzentrums zu einer abnormen Wasserstoffjonenkonzentration. Zu guter Letzt sind es das Blut und die Gewebssäfte durch die Pufferung und die Leber durch die Regulierung der Ammoniakproduktion. Erzeugt der Körper zu große Säure- oder Alkalienmengen, oder werden diese ihm von außen zugeführt, so daß er sie nicht bewältigen kann, so könnte auch dadurch eine Schwankung hervorgerufen werden.

Die Löslichkeitsbedingungen des Kalkes sind sehr kompliziert. R a b l kommt zu dem Schluß, daß sich die Beziehungen der Kalklöslichkeit in saurem oder alkalischem Medium so verhalten, daß die tertiären Phosphate, wenn sie in ein stärker saures Medium kommen, in sekundäre und bei weiterer Zunahme der Wasserstoffjonenkonzentration in primäre umwandeln. Das tertiäre Phosphat ist wasserunlöslich, das sekundäre zu 1%, das primäre zerfließt in der feuchten Luft. Ähnlich wie die Phosphate verhalten sich die Carbonate.

Im Tierversuch konnte R a b l zeigen, daß Kalk dann in den verschiedenen Geweben ausfällt, wenn sich die Reaktion der mit

Kalk gesättigten Körpersäfte von der sauren nach der alkalischen Seite hin verschiebt. Je saurer das Blut, desto mehr Kalk geht in Lösung, je alkalischer, desto mehr fällt aus. Die Reaktion der Gewebssäfte ist auch für den Kalkgehalt des Knochens von Bedeutung. Bei Osteomalacie und Rachitis ist das Gewebe übersäuert, der Kalk kann im Knochen nicht in fester Form gehalten werden. Dreyfuß prüfte die Versuche Rabls nach und fand bei rein sauer und abwechselnd sauer und alkalisch genährten Tieren Verkalkung. Wegen der Verschiedenheit zwischen den Versuchen in den Arbeiten von Rabl und Dreyfuß ist ein Vergleich nicht möglich.

A. Sata, Osaka, erzielte bei der Behandlung der Lungentuberkulose mit Calciumpräparaten gute Erfolge. Dadurch angeregt, stellte Katase in seiner Arbeit „Experimentelle Verkalkung am gesunden Tiere" die Frage, ob sich bei gesunden Tieren durch eine einfache Calciumüberladung Verkalkungen erzielen lassen. Er injizierte Kaninchen (48) und Meerschweinchen (20) Calciumchlorid, Calciumcarbonat oder Calciumphosphat, und zwar 5-, 10- und 20%iges Chlorid, 5%iges Carbonat und 10- und 20%iges Phosphat. Die Injektionsdosen schwankten zwischen 0,2 und 29,0 ccm. Es wurden bis zu 29 Injektionen gegeben und die längste Beobachtungsdauer betrug 125 Tage. Die Injektionen wurden entweder subcutan, intraperitoneal oder intravenös verabreicht. Bei seinen Versuchen fanden sich Verkalkungen im Gehirn, in der Aorta, den Lungen, der Milz, dem Magen und Darm, der Leber, den Nieren, der Harnblase, der Ovarien, dem Fettgewebe und den quergestreiften Muskelfasern. Verkalkungen in der Milz fand er nur in einem Fall, das Pankreas war nur einmal, bei einer intraperitonealen Injektion eines Kalksalzes auf die Oberfläche des Organs, ergriffen.

Katase vergleicht nun die Häufigkeit der Verkalkung in den verschiedenen Organen bei seinen Versuchen mit ihrem normalen Kalkgehalt. Unter Benutzung einer Tabelle von Aron über den Kalkgehalt der wichtigsten Organe kommt er zu dem Schluß, daß die Häufigkeit der gefundenen Verkalkung umgekehrt proportional dem Kalkgehalt der Organe ist. Er erklärt dies damit, daß

die Toleranzgrenze in dem Organ am größten sei, in dem normalerweise schon viel Calcium vorkommt. Das Hauptergebnis der Arbeit von Katase besteht darin, daß an gesunden Tieren ohne vorherige Gewebsschädigung durch die Injektion von Kalksalzen in fast allen Organen Verkalkungen zu erzielen sind.

A. Dzsinich und P. Falus stellten Versuche über den Kalkstoffwechsel an gesunden Menschen an. Nach ihren Beobachtungen bleibt eine Hypercalcämie aus, wenn gleichzeitig mit den Kalksalzen kleine Mengen von Parathormon gegeben werden, denn dabei werden die Kalksalze in größeren Mengen in den Geweben deponiert. Nimmt man aber eine größere Menge Parathormon mit derselben Menge Kalk, so steigt der Blutkalkspiegel ganz erheblich an. Dzsinich und Falus glauben, daß in diesen Fällen das Calcium durch überschüssiges Parathormon wieder mobilisiert würde. Bei einem an Osteoporose leidenden Patienten wurden nach peroralen Kalkgaben ein viel stärkeres Ansteigen des Kalkspiegels als bei Gesunden beobachtet. Wurde aber auch hier zu den Kalkgaben eine kleine Menge Parathormon verabreicht, so konnte die alimentäre Hypercalcämie verhindert werden.

Bei unserer eigenen Beobachtung läßt sich zunächst nicht mit Sicherheit entscheiden, welche der von M. B. Schmidt aufgestellten Gruppen sie zugeteilt werden soll. Eindeutig läßt sich die ursächlich notwendige Kalküberladung des Blutes, wie in zahlreichen ähnlichen Fällen, durch die ausgedehnten Sarkommetastasen in der Wirbelsäule erklären. Es ist aber nicht ohne weiteres ersichtlich, ob die vorgefundene Nierenerkrankung als zweite der von Virchow geforderten ursächlichen Bedingungen die mangelnde Kalkausscheidung bewirkte, oder ob nicht umgekehrt die Kalkablagerungen die bis dahin gesunden Nieren schädigte. Das gilt insbesondere für die Verkalkungen an den Schlingen und dem Kapselepithel der Glomeruli, die beim Vorliegen einer vorausgegangenen Glomerulonephritis als dystrophische Verkalkungen anzusprechen wären. Diese Schwierigkeit wird sich wohl in keinem Fall ohne lückenlose klinische Beobachtung lösen lassen, die vor allem auch den Nierenzustand aus der Zeit vor dem Auftreten der Knochenerkrankungen einschließen müßten. In jedem

Fall bedeuten die Kalkablagerungen in den Nieren, ob sie nun gesunde oder bereits erkrankte Nieren betreffen, eine Nierenschädigung. Dabei können wir mit Recht annehmen, daß diese Schädigung auch die Kalkausscheidung ungünstig beeinflußt und damit einen Kreislauf einleitet, der mit der Ablagerung des überschüssigen Kalkes gerade in den Nieren die physiologischen Ausscheidungsbedingungen des Kalkes wiederum verschlechtert.

In gleicher Weise ist die Herzmuskelerkrankung zu beurteilen, namentlich wenn sie so hohe Grade erreicht wie im vorliegenden Fall. Jedenfalls dürfte das geschädigte Myocard kaum in der Lage sein, die Funktionsstörung der Nieren durch eine bessere Durchblutung auszugleichen.

Aus den mitgeteilten erheblichen krankhaften Veränderungen in den von der Verkalkung betroffenen Organen, Herz, Nieren, Magen und Lunge, ergibt sich bei unserer Beobachtung mit besonderer Eindringlichkeit, daß den Kalkablagerungen bei den Kalkmetastasen eine hohe Bedeutung als innere Krankheitsursache zukommen kann. Die Kalkmetastasen stellen keinesfalls eine harmlose, etwa „kompensatorische" Kalkablagerung bei gestörter Kalkausscheidung dar. Die betroffenen Organe erfahren durch die Kalkablagerung eine hochgradige Schädigung, die unter Umständen als Folge- oder zweite Krankheit das klinische Bild beherrschen kann. Sie müßte schließlich sogar zu Siechtum und Tod führen, sofern nicht schon die Grundkrankheit, wie in unserem Fall die Sarkomatose, das Leben droht. Das gilt für die Fälle, bei denen eine heilbare Grundkrankheit, etwa eine spezifische oder nichtspezifische Knochenentzündung, die Kalküberladung des Blutes bewirkte. Als selbständige Erkrankung würde die Kalkmetastase dann erscheinen, wenn eine anatomisch faßbare Ursache der Stoffwechselstörung überhaupt nicht nachweisbar ist.

Selbst wenn es im Einzelfall gelingen sollte, die Grundkrankheit oder die ursächliche Stoffwechselstörung zu beseitigen, die durch die Kalkausscheidung bedingten Organveränderungen würden als schwerwiegende Dauerschädigungen bestehen bleiben. Für solche Dauerschäden sind bei unserer Beobachtung neben der Magen- und Nierenerkrankung in erster Linie die Herz- und

Lungenveränderungen ein eindrucksvoller Beleg. Im Herzen ist es zu umschriebenen, durch das ganze Myocard verteilten Verkalkungen der Muskulatur gekommen mit folgendem Gewebsuntergang und Ausbildung eines vernarbenden Granulationsgewebes. Bei längerer Krankheitsdauer würde sich die zu erwartende ausgebreitete Schwielenbildung im Myocard klinisch im Sinne einer Myodegeneratio cordis ausgewirkt haben.

Lungenveränderungen sind von gleicher Ausdehnung wie bei unserer Beobachtung wiederholt beschrieben worden. Es ist nicht anzunehmen, daß sich die emphysematöse Starre der Lungen, selbst nicht nach Auflösung des Kalkes, zurückbilden würde. Die elastischen Fasern sind vielfach zerstört, die Alveolarwandungen durch Schwielenzüge verdickt. Dabei bleibt die Neigung zu Katarrhen, die durch die mangelnde Durchlüftung der Lungen ausgelöst und unterhalten wird.

Dazu kommt bei unserer Beobachtung noch als weitere Folge eine herdweise entstandene Carnifikation, für die sich im Schrifttum ein weiteres Beispiel nicht feststellen läßt. Die carnifizierten Alveolen finden sich im Zentrum bronchopneumonischer Herde. Dabei ist bemerkenswert, daß die Wandungen der bereits vernarbten Alveolen eine auffällig stärkere Verkalkung aufweisen, als die umgebenden, noch mit entzündlichem Exsudat angefüllten, daß die Wandung dieser Alveolen aber keineswegs kalkfrei ist. Zweifellos werden sich durch die Carnifikation die Bedingungen für die Kalkablagerung ändern müssen und zwar gleichzeitig mit der Änderung des physiologischen Gasstoffwechsels. Die Kalkmetastase in zunächst unverändertem Lungengewebe wird abgelöst durch eine dystrophische Verkalkung der geschädigten Alveolarwand. Es ist zu erwarten, daß die Resorption des entzündlichen Alveolarinhaltes durch die Starrheit der verkalkten Wandungen und die dadurch bedingte Behinderung des Lymphstromes verzögert wird. Bei unserer Beobachtung finden sich in dem entzündlichen Exsudat der Alveolen nur spärliche Eiterkörperchen, deren Zerfall ja zuerst die zur Resorption nötige Lösung des Fibrins ermöglichen muß. Ob der spärliche Austritt von Eiterkörperchen schon als Folge der Alveolar- und Capillarwandverkal-

kung anzusprechen ist, läßt sich naturgemäß aus diesem vereinzelten Befund nicht erschließen.

Hervorzuheben wäre noch die vorgefundene Mediaverkalkung der Arteria femoralis. Daß sie in unserem Fall eine Teilerscheinung der Kalkmetastasen darstellen, ergibt sich schon aus dem jugendlichen Alter des Kranken, das höhere Grade von Mediaverkalkung nicht kennt. Das Verhältnis der häufigen reinen Mediaverkalkung zur Kalkgicht ist von Heinrich Müller an Hand einer besonderen Beobachtung erörtert worden. Es handelte sich um einen 20jährigen Lehrling, dem sieben Jahre vor dem Tode wegen einer Osteomyelitis tuberculosa der rechte Unterschenkel amputiert wurde. Es fanden sich an beiden Arteriae femorales starke Mediaverkalkungen. Heinrich Müller kommt zu dem Ergebnis, daß die Kalkgicht und die Kalkmetastasen ebenso wie die Mediaverkalkungen, soweit sie nicht als dystrophische Verkalkungen anzusprechen sind, auf dieselbe Stoffwechselstörung zurückzuführen sind, nur mit dem Unterschied, daß die reinen Mediaverkalkungen Mönckebergs einem chronischen langsamen Verlauf entsprechen, während die Kalkgicht und die Kalkmetastase die akute Form der gleichen Erkrankung darstellen.

Steinitz hat in seinem zusammenfassenden Referat über die Calcinosis circumscripta und die Calcinosis universalis den Namen Kalkgicht für die Kalkmetastasen beanstandet, da diese Bezeichnung früher bereits für die Calcinosis circumscripta angewandt wurde. Diese historischen Bedenken können uns nicht veranlassen, die von M. B. Schmidt vorgeschlagene Bezeichnung „Kalkgicht" für das mit ausgedehnten Verkalkungen innerer Organe einhergehende Krankheitsbild aufzugeben, um so weniger, als Steinitz es für unerwiesen hält, daß es sich bei der Calcinosis circumscripta wirklich um eine zur Harnsäuregicht in Parallele zu setzende Stoffwechselstörung handle. Demgegenüber stellt die Kalkmetastase eine in vielen Fällen ursächlich bekannte Stoffwechselstörung dar, die schwerwiegende Dauerschädigungen in den betroffenen Organen herbeizuführen vermag. Diese Stoffwechselstörung als Kalkgicht zur Harnsäuregicht in Vergleich zu stellen, erscheint danach durchaus berechtigt.

Literaturangabe

Aschoff, L.: „Verkalkung" in Lubarsch-Ostertag, Erg. d. Path., Jahrg. **81**, 564. 1902.

Askanazy: „Festschrift für Jaffe", Braunschweig 1901, 208.

Bross, K.: „Über einen Fall von kongenitalen Kalkablagerungen in den Lungen eines Neugeborenen". Zbl. Path. **49**, 229. 1930.

Mc. Callum u. Vögtlin, Zentralblatt f. d. Grenzgebiete **11**, 209. 1908 und Journal of experimental Medicine 1909, **11**, Nr. 1. Zit. n. M. B. Schmidt: „Die Verkalkung" in Krehl u. Marchand, Handb. d. Allg. Path. **3. 2**, 1901.

Chiari, Wien. Med. Wschr. 1878 „Über einen Fall von sehr reichlicher Kalkablagerung in den Lungen und Nieren".

Davidsohn, C.: „Kalkablagerung mit Fragmentation der elastischen Fasern". Arb. a. d. Patholog. Institut zu Berlin, 1906. 504. Ref. Zbl. Path. **17**, 674. 1906.

De Santo, D.: „Kalkmetastase bei myeloischer Leukämie." Amer. J. Path. **9**, Nr. 1. 1933. Ref. Zbl. Path. **57**, 369. 1933.

Dreyfuß, W.: „Über Kalkstoffwechsel im Tierversuch." Beitr. z. Path. Anat. **76**, 254. 1927.

Freudenberg u. György. Biochem. Zschr. **110**, 299. 1920. **115**, 96. 1921. **118**, 50. 1921. **121**, 131. 1921. **121**, 142. 1921. **124**, 299. 1921. Zit. n. Rabl, C. Virchows Arch. **245**, 542. 1923.

Froboese, C.: „Ein neuer Fall von multiplem Myelom (Erythroblastom) und Kalkmetastasen in Lungen, Nieren und Uterusschleimhaut." Virchows Arch. **222**, 291. 1916.

Gerlach, W.: „Zur Chemie der Konkremente" (Selbstbericht). Zbl. Path. **60**, 349. 1934.

Grohe, Virchows Arch. **13**, 277. Zit. n. M. B. Schmidt: „Die Verkalkung" in Krehl u. Marchand, Hdb. d. Allg. Path. **3. 2**, 1921.

Harbitz, Norsk. Mag. Laegevidensk, 1917, Nr. 10. Zit. n. Henke-Lubarsch III, 3, 616. 1931.

Hlava: „Zur Aetiologie der Lungenverkalkung." Wien. Med. Bl. 1882.

Hoffheinz: „Vergrößerung der Epithelkörperchen bei Ostitis fibrosa und verwandten Krankheitsbildern." Virchows Arch. **256**, 733.

Hofmeister, F.: Ascher-Spiro, Erg. d. Physiolog. **16**.

Huebschmann, P.: „Zur Histologie der Kalkmetastase." Zbl. Path. **19**, 737. 1908.

Katase, A.: „Experimentelle Verkalkung am gesunden Tiere." Beitr. z. Path. Anat. u. z. Allg. Path. **57**, 535. 1914.

Kaufmann, E., Lehrbuch d. Spez. Path. Anat. 1931.

Kischensky, D.: „Über Kalkablagerung in den Lungen und dem Magen." Aus d. Path.-anat. Institut d. kaiserl. Univers. Moskau (Medicinckoje, Oboschrenje 1900, Dec.). Ref. Zbl. Path. **12**, 647. 1901.

Kleinmann, H.: „Kalkablagerung in tierischen Geweben." Virchows Arch. **268**, 689. 1928.

Kockel, D.: „Über Kalkinstrustation des Lungengewebes." D. Arch. f. klin. Med. **64**, 332. Ref. Zbl. Path. **13**, 13. 1902.

Küttner: „Ein Fall von Kalkmetastasen." Virch. Arch. **55**, 521. 1872.

Lubarsch, in Henke-Lubarsch, Hdb. d. Spez. Path. Anat., Bd. II, 3, 1931 und Bd. IV, 3, 1929.

Michaelis, L.: „Die Wasserstoffjonenkonzentration." II. Aufl., 71.

Minkowski, O.: Photographien und Röntgenbilder von einem Falle von „Kalkgicht". Allg. med. Ztg. 1909. Nr. 34. 474.

Müller, Heinrich: „Über Mediaverkalkung und Kalkgicht." Klin. Wschr. 1926, Nr. 37.

Pfaundler, M., Jahrb. f. Kinderheilkunde. Erg.-Bd. **40**, 123. Zit. n. M. B. Schmidt: „Die Verkalkung" in Krehl u. Marchand, Hdb. d. Allg. Path. **3. 2**, 1921.

Pick, L.: „Die indikatorische Bedeutung der Kalkmetastase für den Knochenabbau." Berl. Klin. Wschr. 1917, Nr. 33. Ref. Ztbl. Path. **28**, 582. 1917.

Rabl, C.: „Die Theorie der Kalkablagerung im Organismus und ihre praktische Bedeutung." Münch. Med. Wschr. 1924, Nr. 15. Ref. Zbl. Path. **34**, 594. 1923/24.

— „Zum Problem der Verkalkung." Virch. Arch. **245**, 542. 1923.

Ronau. Takahashi, Biochem. Zschr. **49**, 370. 1931 und **31**, 336. 1911. Zit. n. C. Rabl, Virch. Arch. **245**, 562. 1923.

Schmidt, M. B.: „Die Verkalkung" in Krehl u. Marchand. Hdb. d. Allg. Path. **3. 2**, 213. 1921.

Scholz, Th.: „Zur Kenntnis der Herzmuskelerkrankung." Virch. Arch. **253**, 563. 1924.

Schour, J. u. Ham, A. W.: „Die Wirkung des Vitamins D und des Epithelkörperchenhormons auf den Calciumstoffwechsel, die Wirkung einzelner Dosen auf die Dentinverkalkung." Arch. of Path. **17**, 22. 1934. Ref. Zbl. Path. **61**, 362. 1934.

Schulze, W. H.: „Verkalkung." Erg. d. Path. Lubarsch-Ostertag **14**, 717. 1910.

Soli, U.: „Influenza del timo sul ricambio des calcio mi polli adulti." Pathologica 1901, Nr. 57. Ref. Zbl. Path. **23**, 557. 1912.

Steinitz, H.: „Calcinosis circumscripta („Kalkgicht") und Calcinosis universalis." Erg. d. Inneren Med. u. Kinderheilkunde **39**, 1931.

Tannhauser, J., Stoffwechsel und Stoffwechselstörung 591, 1929.

Virchow. Sitzungsberichte d. Berl. Med. Ges. 1888, **11**, 23 und Verhdlg. d. Physik.-med. Ges. zu Würzburg 1850, ebenda 1851, **2**, 53. 1857, **7**, 228. Virch. Arch. 1855, **8**, 103; ebenda 1856, **9**, 618; ebenda 1857. **11**, 82; ebenda 1865, **32**, 332; ebenda 1870, **50**, 304. Zit. n. M. B. Schmidt: „Die Verkalkung" in Krehl u. Marchand, Hdb. d. Allg. Path. **3. 2**, 265. 1921.

Zucker, Proc. Soc. exper. Biol. (NY.) **18**, 272. Zit. n. Tannhauser, Stoffwechsel und Stoffwechselstörungen. 1929.

Lebenslauf

Ich wurde am 25. Juli 1909 zu Mainz als Sohn des Bademeisters Josef Schlegel geboren. Von Ostern 1915 bis Ostern 1918 besuchte ich die Volksschule zu Mainz, trat dann in das Gymnasium über, wo ich bis Ostern 1923 verblieb. Von 1923 bis 1929 war ich Schüler des Realgymnasiums zu Mainz. Dort bestand ich im Frühjahr 1929 die Reifeprüfung.

Ich studierte von Ostern 1929 bis Herbst 1934 elf Semester Medizin an der Universität Frankfurt a. M., wo ich am 7. Dezember 1934 das ärztliche Staatsexamen ablegte.

Als Medizinal-Praktikant war ich vom 15. Dezember 1934 bis 1. August 1935 an der Chirurgischen Klinik des Städtischen Krankenhauses Mainz tätig. Als Volantär arbeitete ich vom 15. Dezember 1935 bis 1. Januar 1936 an der Chirurgischen Klinik, ab 1. Januar 1936 bis 1. Mai 1936 am Pathologischen Institut desselben Krankenhauses. Ab 1. Mai 1936 bin ich als Assistenzarzt am Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses Mainz beschäftigt.